

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. August 2003 (07.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/063882 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/715** Am Happach 12, 97218 Gerbrunn (DE). **SLAGHIUS, Jörg** [DE/DE]; Wredestrasse 3a, 97082 Würzburg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00505 **BOEHM, Günther** [DE/DE]; Haselheckstrasse 3, 61209 Echzell (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:
20. Januar 2003 (20.01.2003) (74) **Anwalt: KÖSTER, Hajo**; Propindus, Jaeger und Köster, Pippinplatz 4a, 82131 Gauting b. München (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AL, CA, CN, ID, JP, LT, LV, MK, RO, US.
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).
- (30) Angaben zur Priorität:
102 03 999.2 1. Februar 2002 (01.02.2002) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)**: N.V. **NUTRICIA** [NL/NL]; Eerste Stationsstraat 186, NL-2712 HM Zoetermeer H.M. (NL).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US)**: **STAHL, Bernd** [DE/DE]; Breslauer Strasse 77, 61191 Rosbach (DE). **FINKE, Berndt** [DE/DE]; Im Appelgarten 11, 32049 Herford (DE). **SCHMITT, Joachim** [DE/DE]; Aschaffstrasse 10, 63768 Hösbach (DE). **GOEBEL, Werner** [DE/DE];
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/063882 A1

(54) **Title:** CYCLOGLYCANS SUITABLE TO INHIBIT MAMMALIAN INFECTION

(54) **Bezeichnung:** CYCLOGLYCANE

(57) **Abstract:** The use of, in particular homopolymeric, cycloglycans with an annular base structure of 2 to 40 monosaccharides in the ring for the prevention of the invasion and infection of mammalian cells by pathogens. The treatment of diseases caused by said pathogens and foodstuffs and dietetic and pharmaceutical products comprising said cycloglycans.

(57) **Zusammenfassung:** Beschrieben wird die Verwendung von insbesondere homopolymeren Cycloglycanen mit einer ringförmigen Grundstruktur aus 2 bis 40 Monosacchariden im Ring zur Verhinderung der Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen und diese Cycloglycane enthaltende Nahrungs-, diätetische und pharmazeutische Mittel.

CYCLOGLYCANES SUITABLE TO INHIBIT MAMMALIAN INFECTION

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft die Verwendung von insbesondere homopolymeren Cycloglycanen mit einer ringförmigen Grundstruktur aus 2 bis 40 Monosacchariden im Ring zur Verhinderung der Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen und diese Cycloglycane enthaltende Nahrungs-, diätetische und pharmazeutische Mittel.

Die Adhäsion sowohl pathogener Organismen als auch zellschädigender Substanzen an die Oberfläche von Säugerzellen ist der erste Schritt und eine unabdingbare Voraussetzung für eine Infektion bzw. Schädigung der Zelle. Die Interaktion zwischen den Pathogenen und den Zellen kommt durch eine Ligand-Rezeptor-Beziehung zustande. Glycostrukturen spielen bei diesen Beziehungen bzw. Wechselwirkungen eine wichtige Rolle.

Eine Möglichkeit, derartige Ligand-Rezeptor-Beziehungen zu beeinflussen, besteht in der Blockierung und/oder der strukturellen Veränderung der jeweiligen Rezeptoren auf der Zelloberfläche oder der Liganden.

Verschiedene Kohlenhydratmischungen haben sich in spezifischen Testsystemen als sehr wirksam erwiesen, die Adhäsion beispielsweise von Mikroorganismen an die Zelloberfläche zu vermindern oder ganz zu verhindern, man vergleiche: Kunz, C.; Rudloff, S. *Acta Paediatr.* 1993, 82, 903-912. Andere Substanzen wie etwa die Lewis-Strukturen als Kohlenhydrat-Liganden der Selektine (Adhäsionsproteine auf Endothelien und Lymphocyten), modulieren die Interaktion der Lymphocyten mit dem Endothel beispielsweise im Rahmen von Rolling, Homing und der Invasion bei entzündlichen Prozessen (Norman, K.E.; Anderson, G.P.; Kolb, H.C.; Ley, K.; Ernst, B. *Blood* 1998, 91, 475-483). Eine weitere wichtige physiologische Rolle im Zusammenhang sowohl mit grundlegenden zellulären Funktionen als auch mit spezifischen

Funktionen wie Zelladhäsion, Migration, Chemotaxis, Proliferation, Apoptose, Neuritenwachstum erfüllen die Galactose-erkennenden Lektine, die Galectine. (Cooper DN & Barondes SH, *Glycobiology* 1999 9 (10) 979-984). Für den Nematoden *C. elegans* konnte gezeigt werden, dass dessen Galectin LEC-1 verschiedene Galactose enthaltende Oligosaccharid-Derivate mit unterschiedlicher Spezifität binden kann. (Arata Y. Hirabayashi J. Kasai K, *JBC*, 2001:276, 5, 3068-3077). In einem Mäusemodell konnte durch den Einsatz von Galactose spezifischen Lectinen die Letalität einer experimentellen Listeriose verringert werden (Stoffel B, Beuth J, Pulverer G, *Zentralbl. Bakteriologie*. 1996, 284:439-442). Die Adhärenz von Mikroorganismen an Wirtszellen kann aber auch der Auslöser von Signalkaskaden sowohl in den körperfremden pathogenen als auch in den körpereigenen Zellen sein.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, auf molekularbiologischer Ebene eine Beeinflussung zellulärer Prozesse zu erreichen. Dies kann dazu führen, dass etwa bei den Säugerzellen Abwehrmechanismen ausgelöst werden oder bei den pathogenen Mikroorganismen die Expression von Virulenzmechanismen (z.B. Abschalten von Virulenzgenen bei Bakterien durch Blockierung zentraler Regulatoren) verringert oder verhindert werden. Auf diese Weise kann die Expression bestimmter Oberflächenstrukturen von pathogenen Listerien, die für die Invasion in Wirtszellen verantwortlich sein, durch bestimmte Kohlenhydrate wie Cellobiose erfolgreich gehemmt werden (Park SF Kroll RH *Mol Microbiol* 1993 8:653:661; WO-A 94/02586).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, einen Weg aufzuzeigen, wie mit Hilfe von Kohlenhydraten die Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene verringert oder verhindert werden kann und durch derartige Pathogene verursachte Erkrankungen wirksam bekämpft werden können.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Lehre der Ansprüche.

Erfindungsgemäß werden spezielle Cycloglycane zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe zur Anwendung gebracht. Diese Cycloglycane werden nachstehend als erfindungsgemäße Cycloglycane bezeichnet.

- 5 Erfindungsgemäß können sowohl einzelne erfindungsgemäße Cycloglycane alleine oder mehrere erfindungsgemäße Cycloglycanen in Mischung miteinander eingesetzt werden. Ferner ist es möglich, ein erfindungsgemäßes Cycloglycan oder mehrere erfindungsgemäße Cycloglycane oder auch eine Mischung von zahlreichen
10 erfindungsgemäßen Cycloglycanen zusammen mit anderen, nicht zu den erfindungsgemäßen Cycloglycanen zählenden Kohlenhydraten in Form einer Kohlenhydratmischung einzusetzen.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane weisen im Ring 2 bis 40 Monosaccharide auf; an sich handelt es sich dabei um mit einander
15 verbundene Monosaccharid-Einheiten, die der besseren Darstellung halber hier nur als Monosaccharide bezeichnet werden. Diese Monosaccharide stellen ein Ringpolymer dar. Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können somit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34,
20 35, 35, 36, 37, 38, 39 und 40 Monosaccharide im Ring besitzen.

Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen Cycloglycane aus 6 bis 40, insbesondere bevorzugt aus 6 bis 20 und weiterhin insbesondere bevorzugt aus 6 bis 8 Monosacchariden aufgebaut.

Weiterhin bevorzugt handelt es sich bei den erfindungsgemäßen
25 Cycloglycanen um homopolymere Cycloglycane. Mit anderen Worten, die ringförmige Grundstruktur weist nur Monosaccharide einer Art auf bzw. ist aus denselben Monosacchariden aufgebaut.

Der Ring der Cycloglycane ist vorzugsweise aufgebaut aus D-Fructose, D-Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosamin,
30 D-Xylose, Sialinsäuren (z. B. N-Acetylneuraminsäure), L-Rhamnose,

D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose, D-Galacturonsäure, Altrose, D-Galactose und Glucosen. Diese Monosaccharide sind ringförmig miteinander verbunden und stellen den Ring der erfindungsgemäßen, insbesondere homopolymeren Cycloglycane dar.

- 5 Bei den Cycloglycanen können die glycosidischen Verknüpfungen sowohl im Ring als auch bei den mit dem Ring verknüpften, nachstehend näher beschriebenen Glycanen folgende sein: α 1-2, α 1-3, α 1-4, α 1-6, α 2-3, α 2-6, α 2-8, β 1-2, β 1-3, β 1-4, β 1-6 und β 2-1.

- 10 Die Bindung der Monosaccharide untereinander ist vorzugsweise α - oder β -glycosidisch. Bevorzugte erfindungsgemäße Cycloglycane sind solche, die 6, 7 oder 8 Glucoseeinheiten im Ring in α -1-4-glycosidischer Verknüpfung aufweisen. Dazu zählen die hier genannten α -, β - und γ -Cyclodextrine und die Derivate davon.

- 15 Besonders bevorzugt sind die underivatisierten Cyclodextrine. Es wird daher davon ausgegangen, ohne an dieser Erklärung gebunden zu sein, dass der ringförmige Aufbau der erfindungsgemäßen Cycloglycane für deren im Rahmen der hier vorliegenden Unterlagen beschriebenen Wirkungen verantwortlich ist.

- 20 Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können auch – wie gesagt – derivatisiert sein, und zwar durch eine oder mehrere Monosaccharidgruppe(n), Disaccharidgruppe(n) und/oder funktionelle Gruppe(n). Die Substitution kann am Ring selbst oder an den freien Hydroxylgruppen der diesen Ring bildenden Monosaccharide vorhanden sein. Mit anderen Worten, an den Ring können u. a. eine, zwei oder
25 mehrere Zuckereinheiten glycosidisch angehängt sein.

Bevorzugte derivatisierte Cycloglycane sind solche, bei denen eine, zwei oder alle der folgenden Merkmale erfüllt sind:

- i) die Cycloglycane sind an einem oder mehreren der den Ring bildenden Monosaccharide durch eine oder mehrere der folgenden, glycosidisch
30 damit verbundenen Monosaccharid-gruppen derivatisiert: D-Fructose, D-

Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosamin, D-Xylose, Sialinsäuren, L-Rhamnose, D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose, D-Galacturonsäure, Altrose, D-Galactose und Glucosen.

ii) die Cycloglycane sind an einem oder mehreren der den Ring bildenden Monosaccharide durch eine oder mehrere der folgenden, glycosidisch damit verbundenen Disaccharid-gruppen derivatisiert: Lactose, Maltose, Suchrose, und Galacto-N-Acetylglucosamin.

iii) eine oder mehrere der OH-Gruppen eines oder mehrerer der den Ring bildenden Monosaccharide ist bzw. sind durch eine NH_2 -, SH-, Phosphat-Sulfat-, Nitrat-, Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Carboxyalkyl-Gruppe ersetzt. Bei den Alkyl-, Carboxyalkyl- und Hydroxyalkyl-Gruppen weist der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome auf. Die den Ring bildenden Monosaccharide können somit beispielsweise durch eine oder mehrere Methyl-, Ethyl-, Hydroxyethyl-, Carboxymethyl- und Hydroxypropyl-Gruppen, um nur einige zu nennen, derivatisiert sein.

iv) eine oder mehrere der OH-Gruppen sowie der eventuell vorhandenen NH_2 - und SH-Gruppen der den Ring bildenden Monosaccharide sind in Form von Ethern, Estern, Amiden und Iminen derivatisiert. Bei diesen Derivaten kann es sich beispielsweise um Succinyl-, Acyl- (insbesondere mit 1 bis 25 C-Atomen, weiterhin insbesondere mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, z. B. Acetyl-) Methylmalonsäureester-, Phosphoglyceryl- und Phosphocholiny-Derivate handeln. Zu den Acylderivaten zählen ferner insbesondere solche mit ernährungsphysiologisch wertvollen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen

Weiterhin bevorzugte erfindungsgemäße Cycloglycane sind folgende:

Glucosyl- α -Cyclo-dextrine, Maltosyl- β -Cyclodextrine, Hydroxypropyl-Cyclodextrine, Cyclofructose, Cyclomannine, Cyclogalactine und Cycloaltrine.

Die Gesamtzahl der das Molekül aufbauenden Monosaccharide, unabhängig davon, ob sich diese Monosaccharide im Ring befinden oder

an den Ring gebunden sind und Derivate darstellen, beträgt 2 – 250. Dieser Bereich 2 – 250 steht stellvertretend für alle innerhalb der Bereichsgrenzen liegenden Einzelwerte und somit für die Werte 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30.....50, 51, 52, 53, 54, 55.....70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80.....100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120.....137, 138, 139, 140, 141, 142....158, 159, 160, 161, 162, 163....179, 180, 181, 182, 183, 184....199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208.....219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226....239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250.

Bei den erfindungsgemäßen Cycloglycanen handelt es sich um bekannte Verbindungen oder sie können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Cycloglycane aus kleinen Ringen (beispielsweise mit nur 2 Monosacchariden im Ring) sind beschrieben in: Armspach D., Gattuso G., Königer R., Stoddart JF Cyclodextrins in: Bioorganic Chemistry: Carbohydrates. (SM Hecht ed.) Oxford Univ. Press New York 1999.

Zu den erfindungsgemäßen Cycloglycanen zählen die Cyclodextrine, bei denen der Ring aus dem Monosaccharid bzw. der Monosaccharideinheit Glucose aufgebaut ist. Sie kommen in natürlicher Weise als α -, β - und γ -Cyclodextrin vor. Diese Cyclodextrine werden bevorzugt erfindungsgemäß eingesetzt. Sie werden enzymatisch aus Stärke durch die Aktivität von Cyclodextrin Glycosyltransferasen (CGTasen), einem mikrobiellen Enzym (z. B. Bacillus macerans), gewonnen. Die Unterscheidung in die drei natürlichen Cyclodextrine basiert auf der Anzahl der beteiligten Glucose-Moleküle. α -Cyclodextrin beinhaltet 6, β -Cyclodextrin beinhaltet 7 und γ -Cyclodextrin beinhaltet 8 Glycopyranoseeinheiten, die jeweils in α -1-4-glycosydischen Bindungen zu einem Ring verknüpft sind. Weitere Cyclodextrine mit größeren Molekülen mit üblicherweise bis zu 10 Monosaccharideinheiten sind beispielsweise beschrieben in MJ Playne & R. Crittenden, Commercial available oligosaccharides, Bulletin of the IDF 313, 1996, 10-22. Andere

Cycloglycane, bevorzugte β -1-2-verknüpfte Cycloglycane, werden im periplasmatischen Raum verschiedener Bakterien nachgewiesen. Ringförmige Moleküle bestehend aus bis zu 40 Monosaccharideinheiten, die derivatisiert (insbesondere an den freien Hydroxylgruppen) sein können, sind z.B. beschrieben in: man vergleiche Talaga P., Stahl B., Wieruszeski J.-M., Hillenkamp F., Tsuyumu S., Lippens G., Bohin J.-P., Cell associated Glucans of Burkholderia solanacearum and Xanthomonas Campestris pv. Citri: a New Family of Periplasmic Glucans; Journal of Bacteriology 1996, 178, 8, 2263-2271.

- 10 Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können nach geeigneten, bekannten Verfahren chemisch, enzymatisch oder in einer Kopplung beider Technologien hergestellt. Diese erfolgt systematisch aus den Monosaccharidbestandteilen oder durch Modifizierung geeigneter Oligosaccharid-Rohstoffe. Bei den enzymatischen Synthesen werden
- 15 sowohl Transferasen (Leloir, bzw. nicht-Leloir) als auch Hydrolasen (reverse Hydrolyse bzw. Transglycosylierung) eingesetzt. Die Enzyme können dabei sowohl frei als auch eingebunden (etwa Membranreaktor) oder kovalent an einen Träger (beispielsweise beads, Chromatographiematerial oder Filtrationsmembranen) gebunden sein. Es
- 20 ist auch möglich, pro- oder eukaryontische Zellen zur Synthese einzusetzen, sofern diese Zellen die geeigneten Enzyme aufweisen. Bezüglich weiterer Einzelheiten der Herstellung der erfindungsgemäßen Cycloglycane wird beispielsweise verwiesen auf Carbohydrates in Chemistry and Biology (Herausgeber Ernst, Hart, Sinay) Wiley VCH-
- 25 Weinheim 2000 Vol. I-IV).

Weitere erfindungsgemäße Cycloglycane sind an folgenden Literaturstellen beschrieben oder können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden: Armspach D., Gattuso G., Königer R., Stoddart JF Cyclodextrins in: Bioorganic Chemistry: Carbohydrates

30 (SM Hecht ed.) p. 458, Oxford Univ. Press New York 1999.

Robyt JF Cyclodextrins in: Essentials of Carbohydrate Chemistry (CR Cantor ed.) Springer, New York, 1998.

Ergänzend wird auf folgendes hingewiesen. Ist das erfindungsgemäße Cycloglycan nur aus 2 Monosacchariden aufgebaut, dann ist es nicht substituiert; vielmehr besteht es nur aus dem Ring aus diesen 2 Monosacchariden.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass die erfindungsgemäßen Cycloglycane die Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene zumindest verringern oder sogar verhindern und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachte Erkrankungen eingesetzt werden können. Zu diesen Pathogenen zählen invasive gram-positive und gram-negative, pathogene Bakterien, beispielsweise intrazelluläre Bakterien, insbesondere Listerien, und pathogene Viren, beispielsweise Rotaviren.

Es wurde beispielsweise gefunden, dass die erfindungsgemäßen Cycloglycane die Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Listerien, insbesondere *Listeria monocytogenes* verhindern können. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zeigen deutlich, dass weder der Vorgang der Phagozytose an sich, noch die Replikation der aufgenommenen Listerien gehemmt wird. Als besonders stark inhibitorisch erwies sich unter anderem die erfindungsgemäßen Cyclodextrine.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die erfindungsgemäßen Cycloglycane eine antiinfektive bzw. inhibitorische Wirkung im Sinne einer Infektion mit Listerien und Salmonellen besitzen. Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können die Invasion von Listerien in Makrophagen-Zelllinien verhindern. Da der Infektion einer Zelle häufig eine Adhärenz und eine Invasion der Pathogene vorausgeht, ist eine Übertragbarkeit auf alle Pathogene gegeben, deren Infektion nach diesem Mechanismus der Listerien verläuft. Es sind dies vor allem Salmonellen und *E. coli*.

Bisher war von den erfindungsgemäßen Cycloglycanen nur bekannt, dass sie andere Substanzen und Substanzklassen komplexieren können, um deren Löslichkeitsverhalten zu verbessern. Erfindungsgemäß konnte jedoch festgestellt werden, dass die Cycloglycane anti-infektive

5 Eigenschaften besitzen, wodurch diese Verbindungen zur Verhinderung oder Therapie einer Infektion eingesetzt werden können, ohne dass ein Zusatz weiterer Substanzen erforderlich ist. Erforderlichenfalls können natürlich auch weitere Wirksubstanzen zusammen mit den erfindungsgemäßen Cycloglycanen zur Anwendung gelangen.

- 10 Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können nicht nur als freie bzw. ungebundene Cyclooligosaccharide sondern auch an einen Träger gebunden oder daran immobilisiert, z. B. daran adsorbiert, eingesetzt werden. Bei diesem Träger kann es sich um ein Peptid/Protein (beispielsweise BSA), ein Lipid, (Glycolipid, Ceramid), ein Polymer oder
- 15 ein Biopolymer (beispielsweise Kohlenhydrat-Dendrimer, Polysaccharid, Polyacrylamid) oder jedes andere Aglykon handeln.

- Die erfindungsgemäßen Cycloglycane, seien es nun ungebundene bzw. freie Cycloglycane oder an einen Träger gebundene Cycloglycane, können verschiedenen Nahrungsmitteln, diätetischen Mitteln und
- 20 pharmazeutischen Mitteln einverleibt sein. Alle diese Mittel können in der für die gewünschte Verabreichung geeigneten Form und insbesondere in flüssiger oder fester Form vorliegen. Der hier verwendete Begriff Nahrungsmittel umfasst nicht nur die eigentliche Nahrungsmittel sondern auch Nahrungsergänzungsmittel, Getränke sowie Nahrungen
- 25 einschließlich Säuglings- und Babynahrungen. Der Begriff Babynahrung bzw. Säuglingsnahrung bezeichnet insbesondere alle künstlich hergestellten Nahrungen. Als "künstlich" werden hier solche Nahrungen verstanden, die aus Rohstoffen pflanzlichen und tierischen Ursprungs, jedoch nicht humanen Ursprungs, hergestellt werden. Diese
- 30 Nahrungsmittel können auf beliebige Weise an einen Menschen oder ein Tier verabreicht werden. Dazu zählt auch die Verabreichung als Infusionslösung und als Sondennahrung in den Magen. Die

erfindungsgemäßen Cycloglycane können jedoch auch natürlichen Milchen, beispielsweise Tiermilchen hinzugefügt werden.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können beispielsweise als Beimengungen oder Additive folgenden Produkten zugegeben werden, wobei diese Aufzählung nicht abschließend ist: Milch und Milchprodukte, Säuglings- und Kindernahrungen, Schokoriegel, Joghurtgetränke, Käse-, Wurst- und Fleischwaren, Aufbaunahrung, Sondennahrung und Produkten für Schwangere und zur Immunsuppression.

Neben den erfindungsgemäßen Cycloglycanen können in den erfindungsgemäßen Mittel auch weitere Kohlenhydrate vorhanden sein, so dass die erfindungsgemäßen Mittel ein Kohlenhydratmischung aufweisen, wobei die erfindungsgemäßen Cycloglycane ein Teil dieser Kohlenhydratmischung darstellen.

Die erfindungsgemäßen Cycloglycane können auch in Form eines pharmazeutischen Mittels alleine oder zusammen mit einem oder mehreren zusätzlichen Wirkstoff(en) verabreicht werden. Diese Mittel können beispielsweise als Tablette/Sachet formuliert sein. Für die Formulierung derartiger Pharmazeutika können übliche Adjuvantien, Träger, Hilfsmittel Verdünnungsmittel, feucht-haltende Mitteln, Verdickungsmittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel usw. Anwendung finden.

Die pharmazeutischen Mittel können auf jede übliche Weise an einen Patienten (d.h. Mensch und Tier) verabreicht werden. Zweckmäßigerweise handelt es sich jedoch um Mittel, die zur oralen, lingualen, nasalen, intestinalen, bronchialen, vaginalen, topischen (Haut und Schleimhaut) und per os Verabreichung geeignet und entsprechend der Verabreichungsart formuliert sind.

Die mindestens ein erfindungsgemäßes Cycloglycan enthaltenden Nahrungsmittel, diätetischen Mittel und pharmazeutischen Mittel können unter anderem zur Prävention und Behandlung von Infektionen des

- Gastrointestinaltraktes, beispielsweise bei Listeriosen, des Blutsystems, der Atemwege, des Urogenitaltraktes sowie des Nasen-Rachenraumes und zum Schutz von Endothelien, Epithelien und Mukosa eingesetzt werden. Sie können somit auch topisch auf die Haut aufgetragen oder
- 5 auch auf Schleimhäuten Anwendung finden. Zu diesen Schleimhäuten zählen nasale, intestinale, bronchiale und vaginale Schleimhäute. So können die erfindungsgemäßen Cycloglycane beispielsweise einem Mundspülmittel beigelegt sein. Als Zielgruppen für die erfindungsgemäßen Cycloglycane können alle Altersstufen von
- 10 Neugeborenen bis zu Senioren genannt werden. Besondere Einsatzgebiete sind der Schutz und die Behandlung von Schwangeren, Kranken, geschwächten und älteren Menschen, bei denen die Vermeidung beispielsweise einer Listeriose von besonderer Bedeutung ist.
- 15 Nachstehend sind beispielhafte Diätetika und Pharmazeutika aufgeführt, welche mindestens ein erfindungsgemäßes Cycloglycan enthalten. Es handelt sich dabei um folgende erfindungsgemäße Cycloglycane: α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, Cyclofructose (DP6-8), Cyclomannine (DP6-8), Cyclogalactine (DP6-8), Cycloaltrine (DP6-8),
- 20 periplasmatische Cycloglucose (DP6-25). Der Einfachheit halber werden diese Cycloglycane in den Beispielen nur mit dem Begriff Cycloglycan bezeichnet. Dieser Begriff steht stellvertretend für jedes oben aufgeführte, erfindungsgemäße Cycloglycan und deren Mischungen.

Beispiel 1:

- 25 Zur Herstellung von Sachets werden jeweils 100 mg Cycloglycan mit 990 mg Maltodextrin trocken gemischt und dann in Sachets verpackt. Diese Sachets werden dreimal täglich zu den Mahlzeiten verabreicht.

Beispiel 2:

- Eine bekannte Heilnahrung (d.h. Milupa® HN 25, bilanzierte Diät) in Form
- 30 eines Perlates mit 18,8 g Eiweiß, 8,6 g Fett, 62,8 g Kohlenhydrate, 3,3 g

Mineralstoffen und Vitaminen wird bei der per se bekannten Herstellung mit Cycloglycan in einer solchen Menge versetzt, dass 50 mg Cycloglycan in 100 g des fertigen Perlats enthalten sind.

- 5 Für die Herstellung einer flüssigen Heilnahrung werden 100 ml der bekannten Heilnahrung *Milupa HN 25 flüssig* (2,3 g Eiweiß, 1,6 g Fett, 8,5 g Kohlenhydrate, 37 g Mineralstoffe, Vitamine) mit 7 mg Cycloglycan versetzt.

Beispiel 3:

Produkt für Schwangere

- 10 Eine Brausetablette (Endgewicht 4,15 g) (*Neovin®* von Milupa) wird unter Beimengung von 200 bis 500 mg Cycloglycan auf per se bekannte Weise hergestellt. Täglich wird eine Tablette in 150 ml Wasser gelöst und getrunken.

Beispiel 4:

- 15 Produkt für Ältere und geschwächte Personen

- Eine bilanzierte pulverförmige Aufbaunahrung (*Dilsana®* von Milupa) mit 22,5 g Eiweiß, 7,7 g Fett, 60,8 g Kohlenhydrate, 5,4 g Mineralstoffen und Vitaminen wird auf per se bekannte Weise unter Einarbeitung von 100 mg bis 1000 mg Cycloglycan pro 100 g Pulver hergestellt. Täglich werden bis
20 zu 3 x 50 g der Nahrung in 150 ml Wasser gelöst und verabreicht.

Beispiel 5

Tee

- 100 g eines auf übliche Weise hergestellten Instant-Tee-Pulvers werden mit 2 g Cycloglycan vermengt. Je 3,8 g Teepulver werden in
25 100 ml heißem Wasser gelöst und dreimal täglich verabreicht.

Beispiel 6

Eine im Eiweiß adaptierte Säuglingsmilchnahrung (*Aptamil*® von Milupa) mit 11,8 g Eiweiß, 56,9 g Kohlenhydrate 24,9 g Fett, 2,5 g Mineralstoffen, Vitaminen und 45 mg Taurin wird auf übliche Weise in Form eines Perlates hergestellt, das mit 100 mg bis 1000 mg Cycloglycan pro 100 g

5 Säuglingsmilchnahrung vermischt wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Cycloglycanen mit einer ringförmigen Grundstruktur aus 2 bis 40 Monosacchariden im Ring, der unsubstituiert ist oder an
5 den diesen Ring bildenden Monosacchariden durch ein oder mehrere Mono- oder Disaccharid(e) und/oder eine oder mehrere funktionelle Gruppe derivatisiert sein kann, wobei die Gesamtzahl der das Molekül der Cycloglycane aufbauenden Monosaccharide 2 bis 250 beträgt und diese Cycloglycane auch an einen inerten Träger gebunden oder daran
10 immobilisiert sein können,
zur Verringerung oder Verhinderung der Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1,
15 dadurch gekennzeichnet,
dass es sich um homopolymere Cycloglycane handelt und/oder der Ring der Cycloglycane aus 6 bis 40 und insbesondere 6 bis 20 Monosacchariden aufgebaut ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,
20 dadurch gekennzeichnet,
dass der Ring der Cycloglycane aufgebaut ist aus D-Fructose, D-Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosamin, D-Xylose, Sialinsäuren, L-Rhamnose, D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose, D-Galacturonsäure, Altrose, D-Galactose
25 und Glucosen.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass eine, zwei oder alle der folgenden Merkmale erfüllt sind:
i) die Cycloglycane sind an einem oder mehreren der den Ring
30 bildenden Monosaccharide durch eine oder mehrere der folgenden, glycosidisch damit verbundenen Monosaccharid-gruppen derivatisiert:

D-Fructose, D-Mannose, L-Fucose, D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosamin, D-Xylose, Sialinsäuren, L-Rhamnose, D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose, D-Galacturonsäure, Altrose, D-Galactose und Glucosen;

5 ii) die Cycloglycane sind an einem oder mehreren der den Ring bildenden Monosaccharide durch eine oder mehrere der folgenden, glycosidisch damit verbundenen Disaccharid-gruppen derivatisiert:

Lactose, Maltose, Suchrose, und Galacto-N-Acetylglucosamin;

10 iii) eine oder mehrere der OH-Gruppen eines oder mehrerer der den Ring bildenden Monosaccharide ist bzw. sind durch eine NH_2 -, SH-, Phosphat- Sulfat-, Nitrat-, Alkyl-, Hydroxyalkyl-, oder Carboxyalkyl-Gruppe ersetzt;

15 iv) eine oder mehrere der OH-Gruppen sowie der eventuell vorhandenen NH_2 - und SH-Gruppen der den Ring bildenden Monosaccharide sind in Form von Ethern, Estern, Amiden und Iminen derivatisiert.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

20 dass die Bindung der Monosaccharide im Ring α -glycosidisch oder β -glycosidisch ist, wobei es sich bei den β -glycosidisch verknüpften Monosacchariden insbesondere um periplasmatische Glycane handelt.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

25 dass die Cycloglycane 6, 7 oder 8 Monosaccharide und insbesondere Glucose-Einheiten im Ring aufweisen.

7. Verwendung nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

dass es sich bei den Cycloglycanen um folgende handelt:

30 α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin; γ -Cyclodextrin; Cyclo-fructose, Cyclomannine, Cyclogalactine und Cycloaltrine, die auf die im Anspruch 4 beschriebene Weise derivatisiert sein können.

8. Verwendung nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei den derivatisierten Cycloglycanen um
Glucosyl- α -Cyclodextrine, Maltosyl- β -Cyclodextrine und Hydroxypropyl-
Cyclodextrine handelt.
9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei dem Träger um ein Peptid, ein Protein, ein Lipid, ein
Lipoid, ein Polymer oder ein Biopolymer handelt.
10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Cycloglycane einem flüssigen oder festen Nahrungsmittel,
diätetischen Mittel oder pharmazeutischen Mittel zur Verabreichung an
einen Menschen oder ein Tier einverleibt sind oder zur Herstellung
eines derartigen Mittels dienen.
11. Verwendung nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Mittel zur oralen, lingualen, nasalen, bronchialen, vaginalen,
topischen (Haut und Schleimhaut) oder per os Verabreichung, zur
Verabreichung mittels einer Sonde in den Magen eines Menschen oder
eines Tieres oder zur Verabreichung als Infusion dient.
12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Cycloglycane in einer Menge von mindestens 1 mg pro kg
Körpergewicht und Tag einem Menschen oder einem Tier verabreicht
werden.
13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
zur Prävention und Behandlung von Infektionen des
Gastrointestinaltraktes, des Blutsystems, der Atemwege, des

Urogenitaltraktes sowie des Nasen-Rachenraumes, insbesondere bei Listeriosen.

14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,

5 dass es sich bei den Pathogenen um invasive gram-positive und gram-negative, pathogene Bakterien, insbesondere um Listerien, und um pathogene Viren handelt.

15. Nahrungs-, diätetisches und pharmazeutisches Mittel enthaltend ein in einem der Ansprüche 1 bis 9 beschriebenes Cycloglycan oder mehrere
10 derartige Cycloglycane.

16. Mittel nach Anspruch 15,

dadurch gekennzeichnet,

15 dass es ein weiteres Kohlenhydrat oder mehrere weitere Kohlenhydrate, bei denen es sich nicht um ein im Anspruch 1 beschriebenes Cycloglycan handelt, einen weiteren Wirkstoff oder mehrere weitere Wirkstoffe, und/oder einen weiteren Inhaltsstoff, der für das entsprechende Mittel bekannt und geeignet ist, oder mehrere
20 derartige Inhaltsstoffe enthalten kann, wobei im Falle eines pharmazeutischen Mittels zusätzlich ein üblicher Hilfsstoff oder mehrere übliche Hilfsstoffe, wozu Verdünnungsmittel, feucht-haltende Mitteln, Verdickungsmittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Träger zählen, vorhanden sein kann.

17. Verfahren zur Verringerung oder Verhinderung der Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von
25 durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen bei Mensch und Tier,

dadurch gekennzeichnet,

30 dass mindestens ein Cycloglycan nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder ein Mittel nach Anspruch 15 oder 16 an einen Menschen oder ein Tier verabreicht wird, insbesondere in einer solchen Menge, dass

mindestens 1 mg Cycloglycan pro kg Körpergewicht und Tag dem Mensch oder Tier zugeführt wird.

18. Cycloglycane mit einer ringförmigen Grundstruktur aus 2 bis 40 Monosacchariden im Ring, der unsubstituiert ist oder an den diesen
5 Ring bildenden Monosacchariden durch ein oder mehrere Mono- oder Disaccharid(e) und/oder eine oder mehrere funktionelle Gruppe(n) derivatisiert sein kann, wobei die Gesamtzahl der das Molekül der Cycloglycane aufbauenden Monosaccharide 2 bis 250 beträgt und diese Cycloglycane auch an einen inerten Träger gebunden oder daran
10 immobilisiert sein können,
zur Verringerung oder Verhinderung der Invasion und Infektion von Säugerzellen durch Pathogene und zur Bekämpfung von durch derartige Pathogene verursachten Erkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00505

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/715

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 221 669 A (ANAND RITA ET AL) 22 June 1993 (1993-06-22) column 3, line 1 - line 22 column 10, line 18 - line 23 column 12, line 1; tables 1,3 ---	1-18
X	WO 90 00596 A (UNIV PENNSYLVANIA) 25 January 1990 (1990-01-25) page 9, line 12 - line 20 page 10, line 6 - line 8 page 10, line 17 - line 23; claims 1,131-134; example 6 --- -/--	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2003

Date of mailing of the international search report

27/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00505

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200056 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1995-308963 XP002241408 & JP 03 101754 B (AMANO PHARM KK), 23 October 2000 (2000-10-23) abstract</p>	1-18
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199927 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A60, AN 1999-323408 XP002241409 & JP 11 116410 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 27 April 1999 (1999-04-27) abstract</p>	1-18
X	<p>US 6 261 540 B1 (NELSON DENNIS G A) 17 July 2001 (2001-07-17) claims 1,18; example 1</p>	1-8,10, 11,15-18
X	<p>US 5 296 472 A (SANCHEZ ROBERT A ET AL) 22 March 1994 (1994-03-22) column 10, line 34 - line 44; example 9</p>	1-8,10, 11,15-18

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-14 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/00505

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; It is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00505

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5221669	A	22-06-1993	NONE	
WO 9000596	A	25-01-1990	AT 129897 T AU 636850 B2 AU 4044389 A DE 68924774 D1 DE 68924774 T2 EP 0423240 A1 IE 75688 B1 JP 4500456 T PT 91088 A ,B WO 9000596 A1 ZA 8905187 A	15-11-1995 13-05-1993 05-02-1990 14-12-1995 02-05-1996 24-04-1991 10-09-1997 30-01-1992 08-02-1990 25-01-1990 25-04-1990
JP 3101754	B	08-08-1995	JP 3101754 B2 JP 7206618 A	23-10-2000 08-08-1995
JP 11116410	A	27-04-1999	NONE	
US 6261540	B1	17-07-2001	NONE	
US 5296472	A	22-03-1994	WO 9519108 A1 US 5380711 A EP 0785715 A1 JP 9511231 T	20-07-1995 10-01-1995 30-07-1997 11-11-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00505

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/715

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der In Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 221 669 A (ANAND RITA ET AL) 22. Juni 1993 (1993-06-22) Spalte 3, Zeile 1 - Zeile 22 Spalte 10, Zeile 18 - Zeile 23 Spalte 12, Zeile 1; Tabellen 1,3 ---	1-18
X	WO 90 00596 A (UNIV PENNSYLVANIA) 25. Januar 1990 (1990-01-25) Seite 9, Zeile 12 - Zeile 20 Seite 10, Zeile 6 - Zeile 8 Seite 10, Zeile 17 - Zeile 23; Ansprüche 1,131-134; Beispiel 6 --- -/--	1-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juli 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27. 05. 03

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Loher, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200056 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1995-308963 XP002241408 & JP 03 101754 B (AMANO PHARM KK), 23. Oktober 2000 (2000-10-23) Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-18
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199927 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A60, AN 1999-323408 XP002241409 & JP 11 116410 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 27. April 1999 (1999-04-27) Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-18
X	<p>US 6 261 540 B1 (NELSON DENNIS G A) 17. Juli 2001 (2001-07-17) Ansprüche 1,18; Beispiel 1</p> <p>---</p>	1-8,10, 11,15-18
X	<p>US 5 296 472 A (SANCHEZ ROBERT A ET AL) 22. März 1994 (1994-03-22) Spalte 10, Zeile 34 - Zeile 44; Beispiel 9</p> <p>-----</p>	1-8,10, 11,15-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00505

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5221669	A	22-06-1993	KEINE
WO 9000596	A	25-01-1990	AT 129897 T 15-11-1995
		AU 636850 B2 13-05-1993	
		AU 4044389 A 05-02-1990	
		DE 68924774 D1 14-12-1995	
		DE 68924774 T2 02-05-1996	
		EP 0423240 A1 24-04-1991	
		IE 75688 B1 10-09-1997	
		JP 4500456 T 30-01-1992	
		PT 91088 A ,B 08-02-1990	
		WO 9000596 A1 25-01-1990	
		ZA 8905187 A 25-04-1990	
JP 3101754	B	08-08-1995	JP 3101754 B2 23-10-2000
			JP 7206618 A 08-08-1995
JP 11116410	A	27-04-1999	KEINE
US 6261540	B1	17-07-2001	KEINE
US 5296472	A	22-03-1994	WO 9519108 A1 20-07-1995
		US 5380711 A 10-01-1995	
		EP 0785715 A1 30-07-1997	
		JP 9511231 T 11-11-1997	

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Although claims 1-14 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.

Fortsetzung von Feld I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy